This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 31/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/44357

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. August 2000 (03.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00228

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)

(30) Prioritätsdaten:
199 03 385.4 29. Januar 1999 (29.01.99) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: LEONHARDT, Heinrich [DE/DE]; Chausseestrasse 17, D-10115 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING IN-STENT RESTENOSES AND POST-OPERATIVE INFLAMMATIONS

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR PRÄVENTION VON IN-STENT RESTENOSEN UND POSTOPERATIVEN ENTZÜNDUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to an agent for preventing post-operative inflammations, especially following the implantation of objects, particularly stents and pacemakers. The agent is for use in the field of medicine and in the pharmaceutical industry and is characterised in that it contains fullerenes as antioxidative free-radical scavengers. These are preferably fullerenes with 60-100 C-atoms, derivatised fullerenes and high molecular fullerene nanofibres. The agent can also contain a resorbable layer consisting of biodegradable polymers or antiproliferative substances.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen, insbesondere von Stents und von Herzschrittmachern. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Dieses Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es Fullerene als antioxidative Radikalfänger enthält. Bevorzugt sind Fullerene mit 60-100 C-Atomen, derivatisierte Fullerene und hochmolekulare Fullerennanofasern. Zusätzlich kann das Mittel eine resorbierbare Schicht aus biologisch abbaubaren Polymeren oder anti-proliverative Substanzen enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Mittel zur Prävention von In-Stent Restenosen und postoperativen Entzündungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen, insbesondere von Stents und von Herzschrittmachern. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Eines der größten, noch ungelösten Probleme der interventionellen Kardiologie ist die In-Stent Restenose (Leon et al., Semin Interv Cardiol; 1(4):247-54, 1996). Gefäßverengungen (Stenosen) werden häufig mit Ballonangioplastie behandelt. Dabei wird ein Katheter an die betroffene Stelle geführt und das Gefäß mechanisch aufgedehnt. In den meisten Fällen kann damit jedoch keine anhaltende Verbesserung des Gefäßlumens erzielt werden. Um die unmittelbaren elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand zu kontrollieren, werden daher in der Regel mechanische Gefäßstützen, die sogenannten 'Stents', eingesetzt, die das Gefäß an der betroffenen Stelle offenhalten. Leider drücken die Metalldrähte dieser Stents in die Gefäßwand und lösen im Zusammenhand mit der 'gewaltsamen' Aufdehnung einen Verletzungsreiz aus, der die glatten Muskelzellen der Gefäßwand zur Proliferation stimuliert. Diese Proliferation der glatten Muskelzellen führt wiederum zu einer Verdickung der Gefäßwand, die dann das Gefäß wieder zuschnürt. Dabei schiebt sich die wachsende Gefäßwand zwischen den Metalldrähten und an den Enden in den Stent. Diese Vorgang wird 'In-Stent Restenose' genannt und tritt bei etwa 30 - 40% aller Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach der Intervention auf und macht eine erneute und diesmal schwierigere Intervention nötig. Trotz intensiver Forschung wurde bislang noch keine nachhaltige Lösung für dieses Problem gefunden.

Ein entscheidendes Ereignis bei der In-Stent Restenose ist die Stimulation der glatten Gefäßmuskelzellen zur Proliferation und Migration. Glatte Muskelzellen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, je nach Stimulus sowohl differenzieren als auch proliferieren zu können. Die Fähigkeit aus dem differenzierten Zustand wieder in den proliferativen Zustand überzugehen ist von lebenswichtiger Bedeutung bei der Heilung von Gefäßverletzungen. Diese Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen wird auch bei der Hypertonie durch den erhöhten Druck auf Gefäßwand ausgelöst, was einerseits zu einer Verstärkung der Gefäßwand führt, aber gleichzeitig auch das Gefäßlumen zuschnürt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutdrucks führt und einen Teufelskreis mit tödlichen Folgen einleitet.

Bei der Stent-Implantation führen mehrere Faktoren zur Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskelzellen. Zunächst stellen die gewaltsame Aufdehnung des Gefäßes und der Widerstand des Stents gegen die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand einen Verletzungsreiz dar. Ferner wird bei dieser Intervention auch die schützende Endothelzellschicht der Gefäßwand verletzt und damit ein lokaler Entzündungsprozess ausgelöst. Insgesamt sind die Signaltransduktionswege, die in dieser Situation zur Aktivierung, d.h. Proliferation und Migration, der glatten Muskelzellen führen, noch nicht vollständig verstanden. In den letzten Jahren stellte sich jedoch heraus, daß oxidativer Streß durch reaktive Sauerstoffformen (freie Hydroxyl- und Sauerstoffradikale) bei den ersten Signaltransduktionschritten dieses Verletzungs- und Entzündungsprozesses eine wichtige Rolle spielen (Konneh et al., Atherosclerosis 113:29-39, 1995).

Die Aufgabe der Erfindung bestand darin, durch das Abfangen dieser Radikale die fatale Signaltransduktionskette zu unterbrechen und die Aktivierung der glatten Gefäßmuskelzellen und den fatalen Umbau der Gefäßwand bei postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen zu verhindern.

Die Aufgabe der Erfindung wird gemäß den Ansprüchen gelöst. Wesentlicher Gegenstand der Erfindung ist der Einsatz eines antioxidativen Radikalfängers in einem neuartigen Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen, insbesondere zur Verhinderung der In-Stent Restenose. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß es Fullerene enthält.

Fullerene sind 1985 entdeckte Verbindungen, die neben Diamant und Graphit die dritte allotrope Modifikation des Kohlenstoffs darstellen. Sie bestehen aus einer homologen Reihe sphärischer Kohlenstoffcluster, deren erstes Glied, das Buckminsterfulleren, aus 60 Kohlenstoffatomen besteht und die Struktur eines gekappten Ikosaeders aufweist. Trotz allgemeiner Begeisterung und intensiver Suche wurde bislang noch keine technische bzw. kommerzielle Anwendung gefunden (A. Hirsch, The chemistry of Fullerenes, Thieme Verlag Stuttgart 1994).

Gemäß der Erfindung werden Fullerene mit 60-100 C-Atomen, bevorzugt mit 60 und 70 C-Atomen, eingesetzt. Die Erfindung läßt sich auch mit derivatisierten Fullerenen, bevorzugt Carboxy-Fullerenen (Dugan et al., 1997, PNAS 94, 9434-9), realisieren. Ein spezielle Ausführungsform besteht im Einsatz hochmolekularen Fullerennanofasern (Liu et al., Science, 280: 1253-1256, 1998).

Das Mittel kann ferner eine resorbierbare Schicht und ggf. weitere Substanzen enthalten. Diese Schicht besteht bevorzugt aus biologisch abbaubaren Polymeren wie Polylactid. Diese Schicht wird im Körper abgebaut, wodurch die eingebettenen Substanzen kontinuierlich freigesetzt werden.

Ein wichtiger Bestandteil der Erfindung ist auch eine Vorrichtung, die aus einem implantierbaren Gegenstand und einem Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen besteht. Implantierbare Gegenstände sind u. a. Stents und Herzschrittmacher, das erfindungsgemäße Mittel ist mit ihnen kovalent oder in Form eines Überzugs verbunden.

Die Erfindung soll nachfolgend anhand des Beispiels eines Stents näher beschrieben werden. Dieser Stent soll erstens durch seine Materialeigenschaften und zweitens durch an die Umgebung abgegebene Substanzen die Aktivierung der glatten Gefäßmuskelzellen und die In-Stent Restenose verhindern. Damit sind prinzipiell sind zwei Varianten sowohl einzeln als auch in Kombination möglich:

1) Verbesserte Materialeigenschaften: zusätzlich zu den bisherigen anti-thrombogenen Eigenschaften der bisherigen Stents wird gemäß der Erfindung eine Radikalfängerfunktion eingebaut. Hierzu werden als radikalfangende Moleküle Fullerene kovalent an den Stent gebunden. Diese kovalente Anbindung hat zwei Vorteile. Erstens wird die aktive Substanz nicht mit dem Blutstrom weggespült, sondern an der betroffenen Stelle 'festgehalten' und dadurch wird diese Substanz zu einem festen Bestandteil des Stents. Es handelt sich daher um eine Materialeigenschaft und nicht um ein Medikament, so daß zweitens langwierige und aufwendige Zulassungswege vermieden werden.

2) Zusätzlich oder alternativ kann der Stent mit einer biologisch abbaubaren, d.h. resorbierbaren, Schicht überzogen werden. Diese Schicht wird im Verlauf von mehreren Tagen oder Wochen im Körper abgebaut und setzt so kontinuierlich die darin eingebetteten Substanzen frei. Als Trägersubstanz werden verschiedene biologisch abbaubare Polymere wie z.B. Polylactid verwendet. In dieser Schicht werden sowohl Radikalfänger wie z.B. Probukol oder Fullerenderivate, antiproliferative Substanzen und anti-inflammatorischen Substanze (NF-kappaB-Inhibitoren etc.) eingebettet. Diese Substanzen werden im Verlauf von Tagen und Wochen freigesetzt und an die angrenzenden Gewebeschichten abgegeben. Es ist damit möglich, hohe lokale effektive Konzentrationen zu erreichen, ohne dabei den gesamten Organismus zu vergiften, wie das bei systemischer Administration der Fall wäre.

Diese resorbierbare Schicht hat den zusätzlichen Vorteil, an die angrenzenden Gewebsschichten abgegeben werden, um dort an oder in der 'Zielzelle' direkt in die Signaltransduktionskette einzugreifen. Die eingesetzten Fullerene lagern sich nach der Freisetzung dann bevorzugt in den hydrophoben Zellmembranen ein und reduzieren in und an den jeweiligen Zellen die freien Radikalkonzentrationen.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen darin, auch andere implantierbare Gegenstände (Herzschrittmacher etc.) mit einer solchen anti-inflammatorischen und anti-proliferativen Beschichtung (sowohl Punkt 1 als auch Punkt 2) gemäß der Erfindung zu versehen. Damit werden post-operative Entzündungen und unkontrolliertes Wachstum der angrenzenden Gewebeschichten verhindert.

Patentansprüche

1. Mittel zur Prävention von In-Stent-Restenosen und postoperativen Entzündungen, enthaltend Fullerene.

2. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Fullerene bestehend aus 60 - 100 C-Atomen.

3. Mittel nach Anspruch 1 und 2, enthaltend ein Fulleren mit 60 C-Atomen.

4. Mittel nach Anspruch 1 und 2, enthaltend ein Fulleren mit 70 C-Atomen

5. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend derivatisierte Fullerene.

6. Mittel nach Anspruch 1 und 5, enthaltend Carboxy-Fullerene.

7. Mittel nach Anspruch 1, enthaltend hochmolekulare Fullerennanofasern.

8. Mittel nach Anspruch 1 - 7, enthaltend zusätzlich eine resorbierbare Schicht und ggf. weitere Substanzen.

9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die resorbierbare Schicht aus biologisch abbaubaren Polymeren besteht.

10. Mittel nach Anspruch 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß die resorbierbare Schicht aus Polylactid besteht.

11. Mittel nach Anspruch 8 - 10, enthaltend zusätzlich anti-proliferative Substanzen.

12. Mittel nach Anspruch 8 - 10, enthaltend zusätzlich anti-inflammatorische Substanzen.

13. Vorrichtung bestehend aus einen implantierbaren Gegenstand und einem Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen gemäß Anspruch 1 - 12, enthaltend Fullerene.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der implantierbare Gegenstand ein Stent ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der implantierbare Gegenstand ein Herzschrittmacher ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 13 - 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel gemäß Anspruch 1 - 7 kovalent mit dem implantierbaren Gegenstand verbunden ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 13 - 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel gemäß Anspruch 8 - 12 in Form eines Überzugs mit dem implantierbaren Gegenstand verbunden ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. August 2000 (03.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/44357 A3

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61P 9/00, A61K 31/015, 31/192

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00228

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 03 385.4 29. Januar 1999 (29.01.1999) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN** [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **LEONHARDT, Heinrich** [DE/DE]; Chausseestrasse 17, D-10115 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **BAUMBACH, Fritz**; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht:
— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 26. April 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING IN-STENT RESTENOSES AND POST-OPERATIVE INFLAMMATIONS

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR PRÄVENTION VON IN-STENT RESTENOSEN UND POSTOPERATIVEN ENTZÜNDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to an agent for preventing post-operative inflammations, especially following the implantation of objects, particularly stents and pacemakers. The agent is for use in the field of medicine and in the pharmaceutical industry and is characterised in that it contains fullerenes as antioxidative free-radical scavengers. These are preferably fullerenes with 60-100 C-atoms, derivatised fullerenes and high molecular fullerene nanofibres. The agent can also contain a resorbable layer consisting of biodegradable polymers or antiproliferative substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen, insbesondere von Stents und von Herzschrittmachern. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Dieses Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es Fullerene als antioxidative Radikalfänger enthält. Bevorzugt sind Fullerene mit 60-100 C-Atomen, derivatisierte Fullerene und hochmolekulare Fullerennanofasern. Zusätzlich kann das Mittel eine resorbierbare Schicht aus biologisch abbaubaren Polymeren oder anti-proliverative Substanzen enthalten.

WO 00/44357 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nal Application No
PCT/DE 00/00228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P09/00 A61K31/015 A61K31/192

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUANG, HUEI-CHEN ET AL: "Antiproliferative effect of polyhydroxylated C60 on vascular smooth muscle cells" PROC. - ELECTROCHEM. SOC. (1996), 96-10(RECENT ADVANCES IN THE CHEMISTRY AND PHYSICS OF FULLERENES AND RELATED MATERIALS, VOL. 3), 403-410 , XP000964676 the whole document ---	1-17
X	EP 0 770 577 A (CHIANG LONG Y) 2 May 1997 (1997-05-02) page 2, line 15 -page 4, line 38; examples 21,22 ---	1-17
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2000	05/12/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	A. Jakobs

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. August 2000 (03.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/44357 A3

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61P 9/00, A61K 31/015, 31/192

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00228

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 03 385.4 29. Januar 1999 (29.01.1999) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN** [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **LEONHARDT, Heinrich** [DE/DE]; Chausseestrasse 17, D-10115 Berlin (DE).

(74) Anwalt: **BAUMBACH, Fritz**; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht:
— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 26. April 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING IN-STENT RESTENOSES AND POST-OPERATIVE INFLAMMATIONS

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR PRÄVENTION VON IN-STENT RESTENOSEN UND POSTOPERATIVEN ENTZÜNDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to an agent for preventing post-operative inflammations, especially following the implantation of objects, particularly stents and pacemakers. The agent is for use in the field of medicine and in the pharmaceutical industry and is characterised in that it contains fullerenes as antioxidative free-radical scavengers. These are preferably fullerenes with 60-100 C-atoms, derivatised fullerenes and high molecular fullerene nanofibres. The agent can also contain a resorbable layer consisting of biodegradable polymers or antiproliferative substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Prävention von postoperativen Entzündungen nach der Implantation von Gegenständen, insbesondere von Stents und von Herzschrittmachern. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Dieses Mittel ist dadurch gekennzeichnet, daß es Fullerene als antioxidative Radikalfänger enthält. Bevorzugt sind Fullerene mit 60-100 C-Atomen, derivatisierte Fullerene und hochmolekulare Fullerennanofasern. Zusätzlich kann das Mittel eine resorbierbare Schicht aus biologisch abbaubaren Polymeren oder anti-proliverative Substanzen enthalten.

WO 00/44357 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nal Application No
PCT/DE 00/00228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P09/00 A61K31/015 A61K31/192

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUANG, HUEI-CHEN ET AL: "Antiproliferative effect of polyhydroxylated C60 on vascular smooth muscle cells" PROC. - ELECTROCHEM. SOC. (1996), 96-10(RECENT ADVANCES IN THE CHEMISTRY AND PHYSICS OF FULLERENES AND RELATED MATERIALS, VOL. 3), 403-410 , XP000964676 the whole document ---	1-17
X	EP 0 770 577 A (CHIANG LONG Y) 2 May 1997 (1997-05-02) page 2, line 15 -page 4, line 38; examples 21,22 --- -/--	1-17

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

°A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

°E° earlier document but published on or after the international filing date

°L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

°O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

°P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

°T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

°X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

°Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

°&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2000	05/12/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	A. Jakobs

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nal Application No
PCT/DE 00/00228

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LU, LIANG-HUEI ET AL: "The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullerenol, polyhydroxylated C60, on vascular smooth muscle cells" BR. J. PHARMACOL. (1998), 123(6), 1097-1102 , XP000964661 the whole document	1-17
P,X	WO 99 32184 A (CORDIS CORP ;LEONE JAMES E (US); NARAYANAN PALLASSANA V (US)) 1 July 1999 (1999-07-01) page 5, line 15 -page 10, line 23; claims 1-17 page 3, line 6 -page 4, line 22 abstract	1-17
X	JENSEN A.W. ET AL: "Biological applications of fullerenes." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, (1996) 4/6 (767-779). , XP000965597 page 774, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 3	1
X	SATOH, MITSUTOSHI ET AL: "Inhibitory effects of a fullerene derivative, dimalonic acid C60, on nitric oxide-induced relaxation of rabbit aorta" EUR. J. PHARMACOL. (1997), 327(2/3), 175-181 , XP000964595 the whole document	1,5,6
X	SATOH M ET AL: "Inhibitory effect of a fullerene derivative, monomalonic acid C60, on nitric oxide-dependent relaxation of aortic smooth muscle." GENERAL PHARMACOLOGY, (1997 SEP) 29 (3) 345-51. , XP000964666 abstract	1-3,5,6
X,P	CHUEH S -C ET AL: "Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa(sulfobutyl)fullerenes." TRANSPLANTATION PROCEEDINGS, vol. 31, no. 5, August 1999 (1999-08), pages 1976-1977, XP000964751 ISSN: 0041-1345 page 1976	1-3,5

-/--

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nal Application No
PCT/DE 00/00228

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 5 994 410 A (CHIANG LONG Y ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) column 1, line 30 -column 2, line 35; example 8 abstract	1-5
X	EP 0 694 633 A (HOECHST AG) 31 January 1996 (1996-01-31) page 6, line 36-30 abstract	1,8-10, 16,17
X	WO 95 21637 A (BRYCE MARTIN ROBERT ;PETTY MICHAEL CHARLES (GB); WILLIAMS GEOFFREY) 17 August 1995 (1995-08-17) abstract	1,8

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. nal Application No
PCT/DE 00/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0770577 A	02-05-1997	US 5648523 A	15-07-1997
		DE 69607437 D	04-05-2000
		DE 69607437 T	10-08-2000
		ES 2144204 T	01-06-2000
		JP 9136964 A	27-05-1997
		US 6020523 A	01-02-2000
		US 5994410 A	30-11-1999
		US 6046361 A	04-04-2000
WO 9932184 A	01-07-1999	AU 1922799 A	12-07-1999
		EP 1039944 A	04-10-2000
US 5994410 A	30-11-1999	US 5648523 A	15-07-1997
		DE 69607437 D	04-05-2000
		DE 69607437 T	10-08-2000
		EP 0770577 A	02-05-1997
		ES 2144204 T	01-06-2000
		JP 9136964 A	27-05-1997
		US 6020523 A	01-02-2000
		US 6046361 A	04-04-2000
EP 0694633 A	31-01-1996	DE 4426926 A	01-02-1996
		DE 59505822 D	10-06-1999
		JP 8049116 A	20-02-1996
WO 9521637 A	17-08-1995	GB 2286348 A	16-08-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. ..ales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00228

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61P09/00 A61K31/015 A61K31/192

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HUANG, HUEI-CHEN ET AL: "Antiproliferative effect of polyhydroxylated C60 on vascular smooth muscle cells" PROC. - ELECTROCHEM. SOC. (1996), 96-10(RECENT ADVANCES IN THE CHEMISTRY AND PHYSICS OF FULLERENES AND RELATED MATERIALS, VOL. 3), 403-410 , XP000964676 das ganze Dokument ---	1-17
X	EP 0 770 577 A (CHIANG LONG Y) 2. Mai 1997 (1997-05-02) Seite 2, Zeile 15 -Seite 4, Zeile 38; Beispiele 21,22 --- -/--	1-17

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. November 2000	05/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	A. Jakobs

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr. nales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00228

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LU, LIANG-HUEI ET AL: "The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullerenol, polyhydroxylated C60, on vascular smooth muscle cells" BR. J. PHARMACOL. (1998), 123(6), 1097-1102 , XP000964661 das ganze Dokument	1-17
P,X	WO 99 32184 A (CORDIS CORP ;LEONE JAMES E (US); NARAYANAN PALLASSANA V (US)) 1. Juli 1999 (1999-07-01) Seite 5, Zeile 15 -Seite 10, Zeile 23; Ansprüche 1-17 Seite 3, Zeile 6 -Seite 4, Zeile 22 Zusammenfassung	1-17
X	JENSEN A.W. ET AL: "Biological applications of fullerenes." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, (1996) 4/6 (767-779). , XP000965597 Seite 774, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, Absatz 3	1
X	SATOH, MITSUTOSHI ET AL: "Inhibitory effects of a fullerene derivative, dimalonic acid C60, on nitric oxide-induced relaxation of rabbit aorta" EUR. J. PHARMACOL. (1997), 327(2/3), 175-181 , XP000964595 das ganze Dokument	1,5,6
X	SATOH M ET AL: "Inhibitory effect of a fullerene derivative, monomalonic acid C60, on nitric oxide-dependent relaxation of aortic smooth muscle." GENERAL PHARMACOLOGY, (1997 SEP) 29 (3) 345-51. , XP000964666 Zusammenfassung	1-3,5,6
X,P	CHUEH S -C ET AL: "Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa(sulfobutyl)fullerenes." TRANSPLANTATION PROCEEDINGS, Bd. 31, Nr. 5, August 1999 (1999-08), Seiten 1976-1977, XP000964751 ISSN: 0041-1345 Seite 1976	1-3,5

-/--

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inten nales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00228

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	US 5 994 410 A (CHIANG LONG Y ET AL) 30. November 1999 (1999-11-30) Spalte 1, Zeile 30 -Spalte 2, Zeile 35; Beispiel 8 Zusammenfassung ---	1-5
X	EP 0 694 633 A (HOECHST AG) 31. Januar 1996 (1996-01-31) Seite 6, Zeile 36-30 Zusammenfassung ---	1,8-10, 16,17
X	WO 95 21637 A (BRYCE MARTIN ROBERT ;PETTY MICHAEL CHARLES (GB); WILLIAMS GEOFFREY) 17. August 1995 (1995-08-17) Zusammenfassung -----	1,8

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interm ales Aktenzeichen
PCT/DE 00/00228

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
EP 0770577	A	02-05-1997	US	5648523	A	15-07-1997
			DE	69607437	D	04-05-2000
			DE	69607437	T	10-08-2000
			ES	2144204	T	01-06-2000
			JP	9136964	A	27-05-1997
			US	6020523	A	01-02-2000
			US	5994410	A	30-11-1999
			US	6046361	A	04-04-2000
WO 9932184	A	01-07-1999	AU	1922799	A	12-07-1999
			EP	1039944	A	04-10-2000
US 5994410	A	30-11-1999	US	5648523	A	15-07-1997
			DE	69607437	D	04-05-2000
			DE	69607437	T	10-08-2000
			EP	0770577	A	02-05-1997
			ES	2144204	T	01-06-2000
			JP	9136964	A	27-05-1997
			US	6020523	A	01-02-2000
			US	6046361	A	04-04-2000
EP 0694633	A	31-01-1996	DE	4426926	A	01-02-1996
			DE	59505822	D	10-06-1999
			JP	8049116	A	20-02-1996
WO 9521637	A	17-08-1995	GB	2286348	A	16-08-1995